

T9059

⑯日本国特許庁

⑰特許出願公開

公開特許公報

昭54-16494

⑤Int. Cl. ²	識別記号	⑥日本分類	庁内整理番号	④公開	昭和54年(1979)2月7日
C 07 D 323/00		16 E 581	6670-4C	発明の数	1
C 07 C 143/80		16 C 712	6742-4H	審査請求	未請求
C 07 D 237/20		16 E 341	7431-4C		
C 07 D 239/44 //		16 E 461	6670-4C		
A 61 K 31/63	ADZ	16 E 463	6617-4C		
A 61 K 31/635	ADZ	30 C 2	6617-4C		(全 6 頁)
		30 G 144			
		30 H 612			

⑤クラウンエーテルとスルホンアミド類との複合体

川住宅(ト)12-205

①特 願 昭52-81572

⑦発 明 者 高山幸三

②出 願 昭52(1977)7月8日

川越市新宿町6-24-18

特許法第30条第1項適用 昭和52年3月10日

⑧出 願 人 山之内製薬株式会社

日本薬学会第97年会講演会において発表

東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

⑨発 明 者 永井恒司

④代 理 人 佐々木晃一

調布市染地3-1-180 多摩

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

クラウンエーテルとスルホンアミド類との複合体。

2. 特許請求の範囲

(1) 18-クラウン-6とスルホンアミド類との複合体。

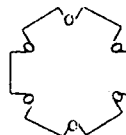
(2) スルホンアミド類がスルファモノメトキシンまたはスルファメトキサゾールである特許請求の範囲第(1)項記載の複合体。

3. 発明の詳細な説明

クラウンエーテル類、殊に18-クラウン-6は大環状構造を有し、その特性として各種金属の塩やアンモニウム塩などをゲスト分子とした安定な複合体を形成することが知られている。クラウンエーテル類は一部有機化合物と複合体を形成することも知られているが、この場合の有機化合物は専ら脂肪族アミンで且つその塩酸塩に限られていた〔ジャーナル、オブ、アメリカン、ケミカル、ソサエティー、89、7017(1967)〕。

本発明者等は、有機医薬品とクラウンエーテル類との複合体についての研究を進めてきたが、一連のスルホンアミド類が18-クラウン-6と安定な複合体を形成することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、18-クラウン-6とスルホンアミド類との複合体に関する。茲に18-クラウン-6とは次式で示される1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカンを意味している。



また、スルホンアミド類とはパラアミノベンゼンスルホン酸アミドまたはその一連の誘導体であつて、本発明ではこのうち医薬として有用な、たとえば下記の化合物を包含する。

スルファメトキシジン、スルファモノメトキシジン、スルファジメトキシジン、スルファメトキサゾール、スルファメチゾール、スルファミン、アセトスルファミン、スルファグアニジン、スルファチアゾール、スルファジアジン、スルファメラジン、スルファサジン、スルフィソミジン、スルフィソキサゾール、スルフィソメゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファフェナゾール。

本発明の複合体は単なる物理的混合物とは明確に異り、高い溶解性とバイオアベラビリティが期待されている。

次表は本発明の複合体（スルファモノメトキシジン/18-クラウン-6複合体）をビーグル犬に経口投与した場合におけるスルファモノメトキシジンの血漿中濃度の経時変化をスルファモノメトキシジン水和物を同様に投与した場合のそれと対比して示したものである（後記実験方法参照）。

表I 血漿中未変化スルファモノメトキシジンの濃度の経時変化

試料	血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)の経時変化						
	1hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr
スルファモノメトキシジン/18-クラウン-6複合体	2.60 ± 7.6	3.18 ± 7.3	3.39 ± 5.6	3.96 ± 5.5	4.31 ± 9.8	4.68 ± 13	2.79 ± 9.2
スルファモノメトキシジン水和物	0.153 ± 0.12	1.88 ± 7.1	3.19 ± 1.0	3.36 ± 1.0	3.52 ± 1.2	3.45 ± 1.0	2.03 ± 6.6

表II 血漿中総スルファモノメトキシジンの濃度の経時変化

試料	血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)の経時変化						
	1hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr
スルファモノメトキシジン/18-クラウン-6複合体	28.0 ± 7.3	33.7 ± 7.1	37.6 ± 5.7	40.6 ± 4.2	44.9 ± 9.7	49.4 ± 13	29.5 ± 9.2
スルファモノメトキシジン水和物	0.540 ± 0.36	1.93 ± 7.0	3.39 ± 1.0	3.43 ± 1.0	3.50 ± 9.9	3.56 ± 1.0	2.09 ± 6.8

また、複合体の物理的安定性も良好である。今、後記実施例あるいはこれに準ずる方法で得られた本発明の複合体のベンゼンおよびクロロホルム中における安定性を表示するとつぎの通りである。

表III

スルフォンアミド類	安定度定数 (M^{-1})	
	ベンゼン中	クロロホルム中
スルファメトキシジン	34.30	20.52
スルファモノメトキシジン	165.97	14.11
スルファメトキサゾール	—	10.00
スルファフェナゾール	41.95	6.68
スルファメトキシピリダジン	29.71	10.60
スルファジメトキシジン	50.38	10.52
スルファメチゾール	—	11.21
スルフィソキサゾール	80.71	13.35
スルフィソミジン	—	5.44
スルファメラジン	—	22.38
スルファチアゾール	—	21.08
スルファニルアミド	—	48.54

本発明の複合体は、上記ベンゼンあるいはクロロホルム中に限らず、その他の無極性溶媒たとえば四塩化炭素、シクロヘキサンなどの中でも安定であり、必要によりこれらの溶媒中から固体として単離することもできる。

固体として単離した本発明の複合体は、そのままあるいは適宜の固体製剤あるいは半固体製

剤に調製して投与される。固形剤形としては錠剤、散剤、カプセル剤等が適当である。これらの固形剤形の調製は、必要によりステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化ケイ素、デンプン、乳糖、リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、アラビアゴム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの滑沢剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤などを添加し、常法により行ないうる。また、半固体製剤の調製は、必要によりセルロース誘導体たとえばメトローズSM（商品名）、カルボキシメチルセルロースナトリウムたとえばセロゲンF-SB（商品名）、ハイドロキシプロピルセルロース、ハイドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール；ラッカセイ油、ヤシ油、オリーブ油、大豆油、ナタネ油、メンジツ油、ゴマ油、トウモロコシ油、ヌカ油、ツバキ油、カカオ脂、豚脂、羊毛脂、牛脂等の油脂、これ等を水素添加、アセチル化、分割抽出等により改質したもの、

炭素数6~30の脂肪酸と炭素2~8のアルコールとのエステル例えばイソプロピルミリステート(例えば日光ケミカルズ社製IPM®(EX))等の水溶性あるいは油性基剤を加え、常法により行ないうる。

本発明によれば、各種スルホンアミド類と18-クラウン-6との複合体はつぎのようにして製造できる。

スルホンアミド類とこれに対し等モル乃至過剰量の18-クラウン-6とを無極性溶媒中室温乃至それ以下の温度でかきまぜることによって製造できる。無極性溶媒としてはたとえばベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、シクロヘキサン等が使用される。この方法を行なうにはスルホンアミド類を無極性溶媒中に溶解させたのち、18-クラウン-6を添加し、かきまぜるか、あるいはスルホンアミド類と18-クラウン-6の両者を無極性溶媒中でかきまぜる。

スルホンアミド類に対する18-クラウン-6の使用量は通常等モル量乃至それ以上が適当で

特開昭54-16494(3)

ある。18-クラウン-6を大過剰量たとえば20倍モル以上使用するとき、収率の低下を来すが高純度の複合体を得ることができる。

生成した複合体を採取するには析出する固形物をろ取し、適宜洗浄、乾燥すればよい。

実験方法

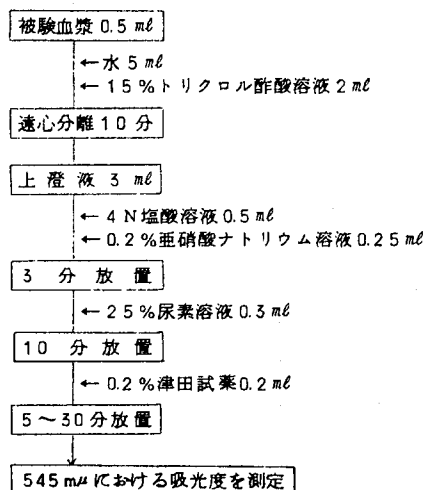
6匹のビーグル犬(雄性、体重約10Kg)を無作為に2群に分け交叉(cross-over)試験により投与実験を実施した。各群3匹ずつに対しスルファモノメキシン/18-クラウン-6複合体、あるいはスルファモノメトキシンの^(水和物)を投与し1週間後、試料^(3匹)を交換し同様の試験を行なった。投与は、粉末とした各試料をオブラート2枚を用いてほぼ同様の大きさに包み、経口にて投与した。また各試料の投与量はスルファモノメトキシンの^(水和物)519.3mgおよび^(3匹)複合体499.2mgである。ビーグル犬は実施前24時間および実施後12時間絶食させた。

投与後1, 2, 4, 6, 8, 12および24時間後に前肢より血液3mlを採取し、直ちに遠心分離し

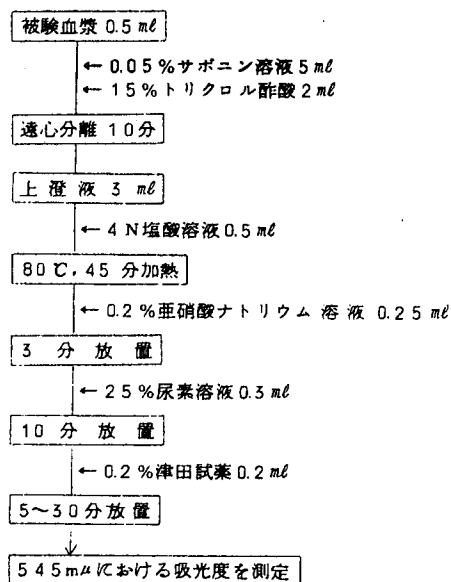
て血漿を分取し-10℃にて凍血保存した。

血漿中の未変化スルファモノメトキシンの濃度は改良Bratton-marshall法により定量した。それらの定量法の詳細を図式で示すとつぎのとおりである。

血漿中未変化スルファモノメトキシンの定量法



血漿中総スルファモノメトキシンの定量法



つぎに実施例を挙げて本発明の複合体の製造方法をさらに説明する。

実施例 1

スルファモノメトキシシンと18-クラウン-6との複合体
スルファモノメトキシシン40gおよび18-クラウン-6 632gにベンゼン600mlを加え10℃で24時間激しくかきまぜる。この溶液を濾過し、濾液に18-クラウン-6 888gを加えて10℃で72時間振盪する。析出した微結晶をベンゼンを用いてよく洗浄した後、減圧乾燥する。

実施例 2

スルファモノメトキシシンと18-クラウン-6との複合体
スルファモノメトキシシン4gおよび18-クラウン-6 6gにベンゼン100mlを加え、10℃で10日間振盪する。この間、毎日約1時間は激しくかきまぜる。10日後、形成した複合体を濾取し、ベンゼンを用いて洗浄したのち減圧乾燥する。

実施例 3

スルファメトキサゾールと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキサゾール20gにベンゼン200ml

を加え、10℃で24時間激しくかきまぜる。この溶液を濾過し、濾液に18-クラウン-6 52.7gを加え、10℃で72時間振盪する。析出した微結晶を濾取し、ベンゼンを用いてよく洗った後減圧乾燥する。

実施例 4

スルファメトキサゾールと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキサゾール5gおよび18-クラウン-6 5.2gにベンゼン100mlを加え、10℃で10日間振盪する。この間毎日1時間激しくかきまぜる。10日後に形成した複合体を濾取し、ベンゼンを用いて洗浄したのち減圧乾燥する。

実施例 5

スルファメトキシビリダジンと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキシビリダジン28.0gおよび18-クラウン-6 52.7gを用いた場合並びにスル¹字訂正
ファメトキシビリダジン28.0gおよび18-クラウン-6 105.3gを用いた場合について夫々クロロホルム並びに重クロロホルムに溶解し、正確

に10mlとする。

4. 図面の簡単な説明

第1図及び第2図は夫々スルファモノメトキシシン-18-クラウン-6複合体(図中の①で示されている)の赤外線吸収スペクトル及び差動走査熱量曲線であってスルファモノメトキシシン及び18-クラウン-6の物理的混合物(図中の②で示されている)のそれらと対比して示したものである。

第3図～第5図は夫々スルファメトキサゾール-18-クラウン-6複合体(第3図)、スルファメトキサゾール(第4図)および18-クラウン-6(第5図)の赤外線吸収スペクトルを示す。

第6図及び第7図は夫々スルファメトキサゾール-18-クラウン-6複合体(図中の①で示されている)の差動走査熱量曲線(昇温速度8°/分及びX-線回折曲線であって、スルファメトキサゾールと18-クラウン-6の物理的混合物

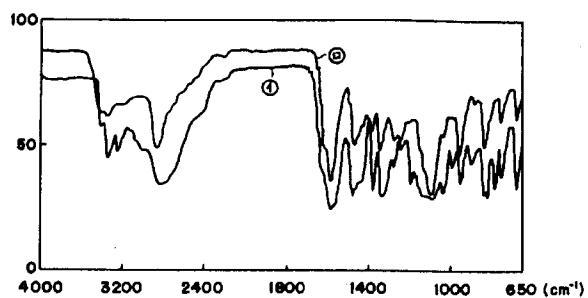
(図中の②で示されている)のそれと対比して示したものである。

第8図はスルファメトキシビリダジン-18-クラウン-6複合体(図中の①は混合比0.01モル:0.01モル、②は混合比0.01モル:0.02モルのものを示している)の3400 cm^{-1} 付近及び1100 cm^{-1} 付近の部分赤外線吸収スペクトルをスルファメトキシビリダジン単独(図中の③で示されている)及び18-クラウン-6単独(図中の④で示されている)と対比して示したものである。

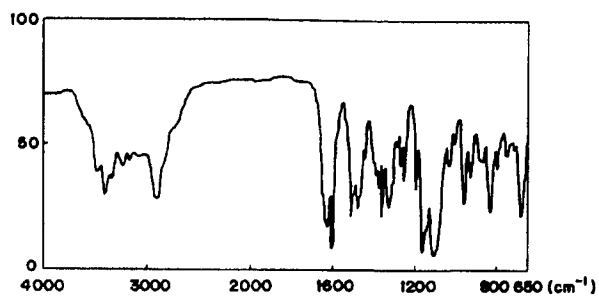
第9～12図はスルファメトキシビリダジン-18-クラウン-6複合体2種類(スルファメトキシビリダジンと18-クラウン-6との配合比率0.01モル対0.0⁴モル(第9図)および¹字訂正0.01モル対0.0²モル(第10図)の2種類)、¹字訂正18-クラウン-6単独(第11図)およびスルファメトキシビリダジン(第12図)の核磁気共鳴スペクトルを示したものである。

代理人 佐々木 晃 一

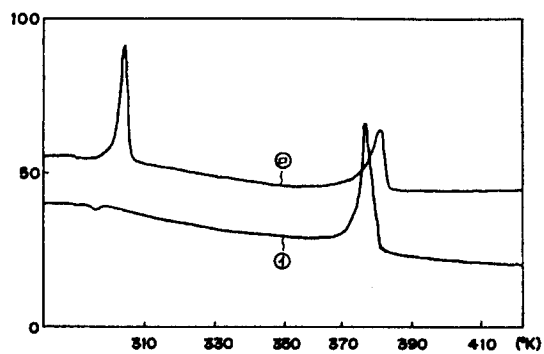
第 1 図



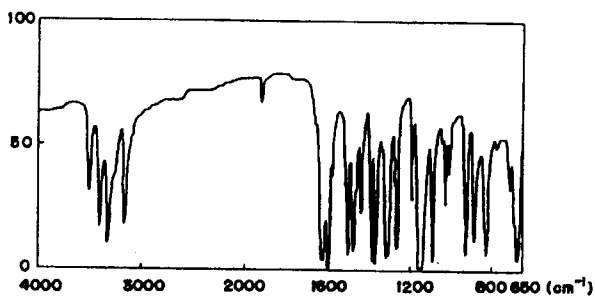
第 3 図



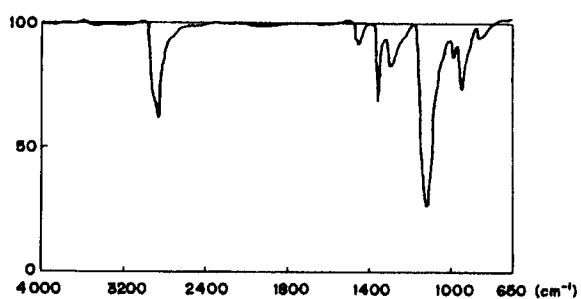
第 2 図



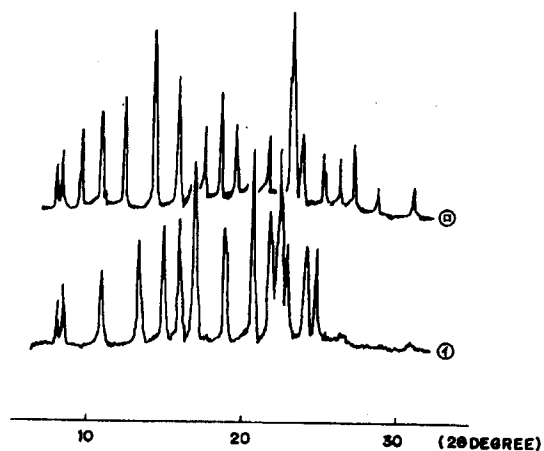
第 4 図



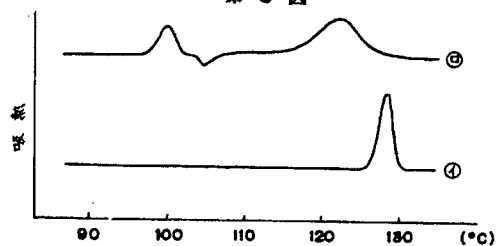
第 5 図



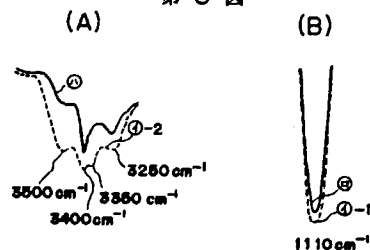
第 7 図



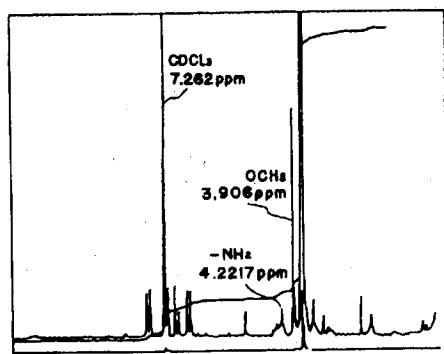
第 6 図



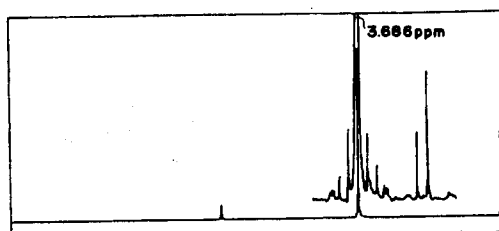
第 8 図



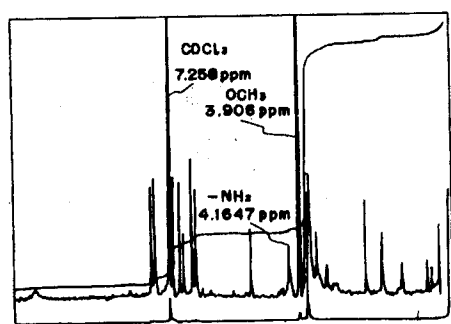
第 9 図



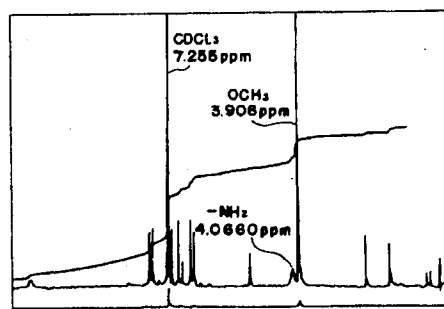
第 11 図



第 10 図



第 12 図



第 1 頁の続き

⑦発 明 者 南部直樹
調布市西つづじヶ丘4-23-32
-101